UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 73

LE BROMURE ET LE GARDÉNAL

DANS LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

(ÉTUDES COMPARATIVES)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 6 Février 1924.

PAR

Jean-Pierre-Joseph-Marie RENAUD

Né à Guidel (Morbihan), le 13 Janvier 1894

Examinateurs de la Thèse	MM. VERGER, professeur..........	*Président.*
	PRINCETEAU, professeur......	*Juges*
	CREYX, agrégé................	
	PERRENS, agrégé..............	

BORDEAUX

IMPRIMERIE A. SAUGNAC & E. DROUILLARD

3, Place de la Victoire, 3

1924

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 73

LE BROMURE ET LE GARDÉNAL

DANS LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

(ÉTUDES COMPARATIVES)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 6 Février 1924.

PAR

Jean-Pierre-Joseph-Marie RENAUD

Né à Guidel (Morbihan), le 13 Janvier 1894

Examinateurs de la Thèse	MM. VERGER, professeur...........	*Président*
	PRINCETEAU, professeur......	*Juges*
	CREYX, agrégé......	*Juges*
	PERRENS, agrégé.	*Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE A. SAUGNAC & E. DROUILLARD

3, Place de la Victoire, 3

1924

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS, *doyen.*

R. UNIV BIBLIOTH LEIDE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	VERGER. CASSAËT.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ. VILLAR.
Pathologie et thérapeutique générales	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS.
Anatomie	PICQUÉ.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Physiologie	PACHON.
Hygiène	AUCHÉ.
Médecine légale et déontologie	N...
Physique biologique et clinique d'électricité médicale	BERGONIÉ.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	BEILLE.
Pharmacie	DUPOUY.
Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
Médecine expérimentale	FERRÉ.
Clinique ophtalmologique	LAGRANGE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DENUCÉ.
Clinique gynécologique	BÉGOUIN.
Clinique médicale des maladies des enfants	MOUSSOUS.
Chimie biologique et médicale	DENIGÈS.
Physique pharmaceutique	SIGALAS.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	LE DANTEC.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	W. DUBREUILH
Pathologie externe et chirurgie opératoire et expérimentale	GUYOT.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURE.
Toxicologie et hygiène appliquée	BARTHE.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	SELLIER

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie).
CARLES (Thérapeutique et pharmacologie). — PETGES (Vénéréologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie et embryologie	VILLEMIN.
Histologie	LACOSTE.
Physiologie	DELAUNAY.
Anatomie pathologique	MURATET.
Parasitologie et sciences naturelles	R. SIGALAS. N...
Physique biologique et médicale	RÉCHOU.
Chimie biologique et médicale	HERVIEUX.
Médecine générale	MAURIAC. LEURET. DUPÉRIÉ. CREYX.
Médecine générale	MICHELEAU. BONNIN.
Maladies mentales	PERRENS.
Médecine légale	LANDE.
Chirurgie générale	ROCHER. DUVERGEY. PAPIN. JEANNENEY.
Obstétrique	PERY. FAUGÈRE.
Ophtalmologie	TEULIÈRES.
Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Pharmacie	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Clinique dentaire	CAVALIÉ.
Médecine opératoire	N...
Accouchements	PÉRY.
Ophtalmologie	CABANNES.
Puériculture	ANDÉRODIAS.
Démonstrations et préparations pharmaceut.	LABAT.
Chimie	N...
Pathologie interne	N...
Chimie analytique	N...
Hygiène appliquée	N...

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes .... ROCHER.
Cours complémentaire annexe. - Prothèse et rééducation professionnelle... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour tout ce que je leur dois.

A MES SŒURS

A MA FIANCÉE

A MONSIEUR ET MADAME PLANCHARD

Témoignage respectueux de ma reconnaissance.

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE RENNES

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PERRENS

MÉDECIN-CHEF DE L'ASILE D'ALIÉNÉS

DE CHATEAU PICON

En remerciement de ses bienveillants conseils.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR Henri VERGER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre respect pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548608_0067

CHAPITRE PREMIER

Historique des traitements de l'épilepsie.

Connue depuis la plus haute antiquité (puisque nous tenons d'Aristote qu'Hercule fut épileptique et qu'il se traita par les sucs de la jusquiame et les graines de l'ellébore), l'épilepsie ne fut jamais l'objet que d'une médication empirique, aussi obscure que la cause elle-même du mal. A notre ignorance tient la multiplicité des traitements qui ont été proposés depuis qu'Hippocrate essaya de protester contre le caractère soi-disant sacré du mal comitial. Durant de longs siècles, les médecins se contentèrent de grossir la collection des observations d'épilepsie, faisant un mélange complexe des syndromes convulsivants divers, avec l'épilepsie essentielle. En 1771, Tissot apprécie avec une remarquable sûreté de jugement, la valeur de toutes les conquêtes antérieures : il manquait malheureusement à toutes ses recherches le substratum indispensable : la connaissance de l'anatomie de l'axe cérébro-spinal.

Par suite, autant de causes présumées, autant de médications proposées. Broca et les Américains obtiennent, disent-ils, de brillants succès en trépanant le crâne dans des cas d'épilepsie d'origine traumatique : certains vont même, imitant les Arabes, jusqu'à trépaner dans les cas de cause inconnue. Les chirurgiens ne s'arrêtent pas là et Lanson, Tait, Bacon, en 1880, recourent à la castration, avec plus ou moins de succès pour guérir l'épilepsie et l'hystéro-épilepsie.

Il serait inutile d'insister sur le nombre des médicaments employés pour combattre la cause d'un mal, alors qu'elle nous est encore inconnue. Charcot et Fournier qui croyaient à son origine syphilitique employèrent en vain la médication mercurielle et iodurée.

A la suite de cet échec, tous les agents de la matière médicale furent mis en œuvre, mais tous, plus ou moins dangereux, ne firent qu'ajouter une intoxication dans un cerveau déjà troublé.

La fin du siècle dernier voit surgir une médication plus sérieuse et plus rationnelle. Sydenham prescrit une médication, dans laquelle le laudanum intervient pour une large part. Hoffmann utilise, sans toutefois négliger la vieille médication dépressive et dérivative, les sédatifs et les cordiaux. Gowers préconise le biborate de soude, Homberg l'acide borique, Trousseau la belladone, qu'il arrive à donner à la dose de 20 centigrammes, mais toutes ces médications ne donnèrent pas les résultats attendus.

Des essais de sérothérapie furent également tentés dans le traitement de l'épilepsie. Quelques améliorations constatées à la suite d'injections antirabiques conduisirent à la recherche d'un sérum spécifique. Le Professeur Calmette, de Lille, obtint également quelques résultats intéressants par l'action du venin de Crotale.

Divers antispasmodiques et hypnotiques sont, tour à tour, à l'ordre du jour, la jusquiame, l'hyosciamine, les préparations de zinc, le valérianate d'ammoniaque, le chloral, mais la difficulté et le danger de leur administration continue les font peu à peu abandonner au profit des bromures et d'une médication plus nouvelle encore, la phényléthylmalonylurée ou Gardénal.

Et cependant, bien que les progrès de la chimie aient permis de trouver des produits dont l'influence sur l'évolution de l'épilepsie semble d'une efficacité non douteuse, il ne faut pas oublier que cette médication, si elle est plus rationnelle, n'en est pas moins aussi empirique qu'autre-

fois. Si l'on parvient à réduire le nombre des accès, à modifier les troubles passagers de l'esprit liés ou non à la crise, il faut bien penser que nous n'avons là que des adjuvants précieux qui ne doivent jamais exclure les règles hygiéniques auxquelles Hippocrate donnait déjà une importance exclusive.

CHAPITRE II

Médication bromurée K Br. — Historique.

De tous les bromures, le bromure de potassium fut le premier utilisé et pendant longtemps, le plus fréquemment prescrit dans le traitement de l'épilepsie.

Employé pour la première fois en Angleterre, en 1851, par Locook, qui se basait sur des expériences faites par Oto Graff sur lui-même, et relatives à l'effet dépressif du bromure de potassium sur le système nerveux et ses effets anaphrodisiaques, il fut introduit en France en 1864 par Blache, qui guérit par cette médication une fillette de 10 ans, en proie toutes les nuits à des crises d'épilepsie.

A la suite de quelques cas de guérison signalés par Bazin et Besnier, le bromure entra dans la pratique courante, mais les expérimentateurs firent preuve de timidité et ils n'administrèrent le médicament qu'à des doses inertes. Aussi ne réussirent-ils pas.

C'est Voisin, qui, dans une communication publiée en 1866, démontra, le premier, l'action thérapeutique du bromure de potassium, en le prescrivant à hautes doses et en insistant sur les formes d'épilepsie susceptibles d'être traitées par la médication bromurée.

A l'étranger, le K Br fut employé par Mac Donnal, Williams, Legrand, du Saulle, Fabret, Fallani, Bartholon.

En 1865, Vulpian montra que le K Br, employé à des doses assez élevées, pouvait produire des accidents sérieux. Aussi essaya-t-on de le remplacer d'abord par le Na Br et

le bromure d'ammoniaque, puis par le bromure de strontium, dont l'activité et la toxicité sont moindre que celles du K Br.

En 1900-1901, le Professeur Raymond obtint des résultats très satisfaisants, avec le bromure de camphre, au service des épileptiques à La Salpêtrière. Mais l'action de ce bromure ne paraît efficace que dans l'épilepsie vertigineuse sans accès.

Délaissé à certains moments pour d'autres bromures, le K Br n'est jamais tombé dans l'oubli, puisque de nos jours il est encore fréquemment employé. Néanmoins, depuis quelques années, il tend de plus en plus à être abandonné et à être remplacé par un produit semblant devoir donner de meilleurs résultats : le gardénal.

Préparation du bromure de potassium. — Le K Br se prépare en versant du brome dans une solution de potasse caustique, puis en évaporant et chauffant le résidu au rouge pour réduire à l'état de bromure le bromate de potasse formé.

Propriétés du K Br. — Il se présente sous la forme d'un sel cristallisé en cubes blancs, très transparents, inodores, de saveur salée et amère, solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther et le chloroforme et sort mélangé à l'iodure de potassium.

Le nitrate d'argent versé dans la solution d'un bromure donne un précipité caillebotté blanc jaunâtre insoluble dans l'acide azotique et soluble dans l'ammoniaque.

Absorption et élimination. — Le bromure de potassium ne peut traverser l'épiderme normal, mais il s'absorbe par toutes les muqueuses. Il est, en particulier, très rapidement absorbé par la voie digestive. Dans l'organisme, sous l'influence du chlorure de sodium, il se décompose et détermine la formation de bromure de sodium et de chlorure

de potassium. Il est rarement administré par voie hypodermique, par suite de sa causticité et de la douleur qu'engendre l'injection.

L'élimination de ce produit se fait par les différents émonctoires et le lait, la sueur, les larmes, la salive, peuvent en renfermer, mais la presque totalité du bromure de potassium est expulsée par l'urine. La présence d'un bromure dans l'urine peut être décelée de 5 à 10 minutes après l'absorption du médicament. La plus grande partie du bromure est ainsi éliminée en 24 et 36 heures, mais l'élimination se prolonge pendant plusieurs semaines et même un mois.

On pourra rechercher le bromure dans l'urine à l'aide de quelques gouttes d'eau de chlore qui, mettant le brome en liberté, colorera le liquide en jaune rouge. La réaction sera encore plus évidente, si on ajoute au liquide un peu d'éther ou de chloroforme, qui viendra former à la surface de l'urine (éther ou au fond (chloroforme) une couche jaune brun rouge caractéristique.

Toxicité. — Pour M. le Professeur Mauquat, ce sel est peu toxique pour l'homme et l'ingestion de 25, 30 gr. de K Br ne détermine pas autre chose que des accidents de bromisme aigu.

Action sur la température. — Elle s'abaisse sous l'influence de doses élevées.

Action sur la respiration. — Toujours ralentie par le bromure de potassium, elle peut, même, s'arrêter après le cœur, sous l'influence de doses toxiques.

Action sur la digestion. — A dose faible et suffisamment diluée le bromure de potassium, sur les voies digestives, ne peut que provoquer des troubles dyspeptiques, si l'usage en est prolongé.

A dose massive et concentrée, il agit sur la bouche, la gorge et l'estomac, en déterminant une sensation de cuisson. On note même, parfois, des vomissements et de la diarrhée.

D'après les expériences de Mathieu et Rabuteau, la sécrétion salivaire est augmentée au moment où le médicament est porté dans la bouche, par suite du réflexe que détermine la sapidité du bromure. Cette augmentation n'est que passagère et quelques minutes après l'introduction de ce produit la bouche devient très sèche par suite de la diminution de la sécrétion salivaire.

Action sur la circulation. — Chez l'homme et les animaux supérieurs le bromure de potassium à dose élevée est un débilitant du cœur. Il provoque un affaiblissement de la pression artérielle (De Fleury).

Ces symptômes peuvent être plus ou moins accentués, dans certains cas, ils sont tellement prononcés, qu'on est obligé de supprimer le traitement.

D'après M. le Professeur Pouchet, les doses faibles produisent des effets inverses : « augmentation de la pression artérielle, diminution du nombre des pulsations, accroissement de force des contractions myocardiques », mais ces effets toniques peuvent être suivis d'une dépression plus ou moins marquée.

Action sur le système nerveux. — L'action physiologique du K Br sur le système nerveux a été étudiée par de nombreux auteurs et, en particulier, par Germain Sée et Albertony.

La diminution de la réflectivité des centres nerveux, sous l'influence du K Br serait due, pour Germain Sée, à la contraction des artères du cerveau et de la moelle.

Après plusieurs expériences faites sur des animaux, Albertony en déduit que le K Br diminue l'excitabilité des cellules nerveuses et par suite celle de la substance corti-

cale du cerveau, au point que chez les animaux saturés, l'excitation électrique de la région motrice ne provoque pas d'accès épileptique. Cette dépression de l'activité cérébrale, vraie pour les centres nerveux, paraît l'être également pour les centres psychiques et sensitifs et elle se manifeste :

1° Par des troubles psychiques : affaiblissement de la mémoire, difficulté de la parole, aphasie.

2° Par des troubles moteurs : lassitude, vertiges, perte de force.

3° Par des troubles sensitifs : réflexes presque tous diminués ou abolis, anesthésie pharyngée.

Accidents de la médication bromurée. — Le bromisme ou intoxication par les préparations bromurées est aigu ou chronique.

Le bromisme aigu se présente, soit sous forme d'ivresse bromique, soit sous forme de stupeur.

L'ivresse bromique survient à la suite de l'ingestion de doses trop considérables de bromure de potassium, 20 à 30 grammes chez un sujet non accoutumé, et est caractérisé par de l'exaltation, accompagnée de céphalalgie, d'irritabilité, d'inappétence et de sécheresse des muqueuses.

La stupeur succède à une très courte phase d'excitation. Le malade tombe dans un état demi-comateux avec ralentissement du pouls et de la respiration. La suppression du remède améliore rapidement les phénomènes, mais il ne suffit pas toujours, et il est bon de hâter l'élimination du remède par les diurétiques.

Le bromisme chronique est un état d'intoxication chronique qui survient chez les malades trop longtemps traités et à doses trop fortes, par le K Br, surtout dans les cas d'insuffisance rénale. Il se traduit par une débilité générale avec amaigrissement, perte de l'appétit, faiblesse du pouls, refroidissement des extrémités, une hébétude du regard, qui donne au malade un aspect analogue à celui de la paralysie générale. Très souvent, on note un catarrhe bronchi-

que intense qui précède parfois une pneumonie terminale.

Dans le bromisme chronique, on note très fréquemment des éruptions cutanées. De ces manifestations cutanées, une des plus fréquentes est l'acné. L'acné bromique peut prendre des proportions très considérables, s'agglomérer et produire des plaies du visage, du tronc ou des membres, rendant parfois très difficile la continuation du traitement. D'autres fois, de gros placards érythémateux apparaissent sur le tronc et sur la face externe des membres, placards qui en se rejoignant forment des nodosités sous-cutanées très douloureuses, qui se recouvrent de croûtes épaisses. Ces croûtes, une fois tombées, l'ulcération et la suppuration apparaissent.

Ces lésions cutanées peuvent également affecter le caractère de bulles, de papules et d'urticaire.

Suivant Rabuteau, le bromure de potassium ne produirait d'éruptions cutanées que lorsqu'il est rendu impur par l'iodure de potassium et peut-être par le bromate et l'iodate de potasse. Cependant, suivant Lewin, on peut démontrer la présence du brome dans les pustules qui se forment parfois, après l'usage du bromure de potassium (Manquat).

Il paraît vraisemblable que ces accidents cutanés se produisent surtout chez les sujets dont les fonctions intestinales ne s'accomplissent pas avec régularité.

Inconvénients de la médication bromurée. — En plus de l'asepsie de la peau et de l'antisepsie des muqueuses, la médication bromurée réclame un régime déchloruré. Bien que combattue par Féré, qui considéra cette médication comme inutile et dangereuse, par Voisin et Krantz, qui la jugèrent capable de provoquer chez les comitiaux des troubles mentaux caractérisés par un délire mélancolique avec des hallucinations, Toulouse et Richet, dans une communication à l'Académie des Sciences, en 1899, montrèrent tous les avantages qu'on pouvait en tirer. Alors qu'ils n'obtenaient chez des comitiaux que des résultats peu sensibles

par la bromuration et un régime ordinaire, ils avaient au contraire une action immédiate chez ces mêmes comitiaux soumis à l'hypochlormation et à la médication bromurée.

Long, obtenant chez ses malades d'excellents résultats par cette méthode, déclara « que le régime dichloruré pouvait devenir un adjuvant inséparable de la médication bromurée, même dans les épilepsies incurables où l'action antispasmodique permanente était nécessaire.

Mais pour obtenir l'effet thérapeutique maximum du K Br, la suppression du sel doit-elle être absolue ? Pour Long, une déchloruration partielle de 6 à 10 grammes serait suffisante, et il ne serait pas indispensable d'imposer un régime très pauvre en chlorures. Pour Miraillié, au contraire, la simple diminution du sel ne donne que des résultats inconstants et il cite à l'appui deux observations.

Pour que le régime achloruré soit réellement efficace, il est indispensable d'abaisser la ration quotidienne de sel à la ration physiologique nécessaire à l'organisme, c'est-à-dire à 2 grammes en vingt-quatre heures pour un individu normal de 60 kilogs.

Ces deux grammes de chlorure de sodium correspondent au Na Cl chimiquement incorporé aux aliments. On devra donc, non seulement supprimer tout le sel ajouté à la cuisine, mais aussi le sel incorporé au pain et au beurre, régime auquel la plupart des malades se soumettront difficilement.

CHAPITRE III

La Phényléthylmalonylurée. — Historique.

C'est au commencement du siècle dernier, que la Phényléthylmalonylurée fut découverte par Von Méring et Frischer. Préparée pour la première fois par Hoerlein, elle fut utilisée dans le traitement des insomnies nerveuses et rangée dans le groupe des hypnotiques.

C'est à Kino, Frankauser et Hauptmann que nous devons les premières observations du traitement de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée (1912-13).

Un peu plus tard, Eager (Etats-Unis). Koven (Belgique) montrent les propriétés hypnotiques, sédatives et antiépileptiques du Luminal, nom sous lequel le produit fut mis dans le commerce en Allemagne.

En France, M. le Professeur Combemale (Lille, 1913) utilise le premier le Luminal.

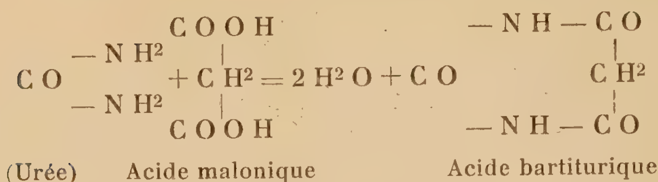
Quelques mois après, Pécheux, dans une thèse remarquable, montre que le traitement par le luminal diminue l'agitation et arrête les crises épileptiques.

Puis MM. Mignon et Raffegeau, traitant une fillette épileptique par le luminal à la dose journalière de 0,10, observent la cessation des crises.

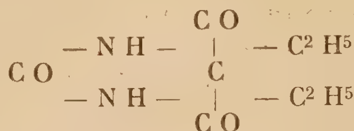
C'est sous l'impulsion de Maillard que le luminal, produit allemand, est préparé en France et désigné sous le nom de gardénal.

Le gardénal. Préparation. — Le mélange de l'urée avec

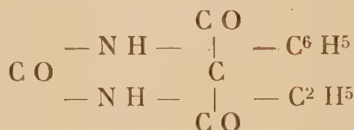
l'acide malonique donne l'acide barbiturique ou malonylurée.



Substituons aux deux atomes d'H de CH^2 de l'acide barbiturique des radicaux alcooliques, on a un composé dialcoolé, à propriétés hypnotiques, le véronal, représenté par la formule suivante :



Remplaçons, dans cette formule, un radical éthyl, par un radical phényl, on a la phényléthylmalonylurée ou gardénal, dont la formule chimiquement est :



Propriétés du gardénal. — Poudre cristalline de saveur amère, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool à chaud, mais se recristallisant par refroidissement; soluble également dans les solutions alcalines, où il donne un sel de sodium, le gardénal est fusible à 172°.

Absorption et élimination. — Le gardénal ne se dissolvant que dans un milieu alcalin, son absorption se fait dans l'intestin, trente minutes après l'ingestion, si le sujet est à jeun, mais son action est retardée, s'il est ingéré au moment du repas.

Il est éliminé presque en totalité par l'urine à l'état de sels alcalins, d'où on peut l'extraire à l'état pur en le traitant par un acide, l'acide acétique par exemple, qui le précipite. On peut déceler le gardénal par le réactif de Fluckiger, qui donne une coloration verte à chaud.

Toxicité. Accumulation. Accoutumance. — La toxicité du gardénal est due, pour M. Redonnet, au radical phényl. Des expériences faites par Impens ont montré que les doses mortelles de gardénal étaient par kilogrammes de poids, chez le chien, de 0 gr. 15, le lapin, de 0 gr. 275.

On observe parfois au début du traitement gardénalique de la torpeur tardive et des troubles de l'équilibre, que Redonnet attribue à l'accumulation dans l'organisme du médicament. Mais cette rétention gardénalique n'est que passagère, puisque, malgré la continuation du traitement, ces troubles disparaissent.

L'élimination est rapide, car si l'on cesse le traitement les crises reparaissent.

Action sur la température. — En injection et à doses hypnotiques, on note un abaissement de la température de 2 à 3 degrés, persistant 1 heure 1/2 après l'injection. La température redevient normale dans les 3 ou 4 heures qui suivent.

A dose thérapeutique, on n'observe aucune variation de la température.

Action sur la respiration. — Etudiée par Impens, puis par Bergès, sur un malade présentant, avant l'ingestion de gardénal, quatre-vingts respirations par minute, Bergès note :

Neuf minutes après l'ingestion : 56 respirations.

Une heure après l'ingestion : 18 respirations, nombre se maintenant pendant plusieurs heures, et augmentant progressivement par la suite.

Action sur la digestion. — La digestion est en général peu troublée. Bergès signale toutefois quelques cas de constipation, Raffigeau des nausées dans les premiers jours du traitement, et même des vomissements survenus après l'ingestion de 0 gr. 30 de gardénal.

Action sur l'appareil circulatoire. — Chez l'homme on ne signale aucun trouble, à moins que la dose ait été trop forte, 0 gr. 40 par exemple, où qu'elle n'ait pas été fractionnée.

Action sur le système nerveux. — D'après des expériences faites par Bergès sur le lapin, il semble que, à petites doses, les racines motrices seules soient touchées par le gardénal. Avec 0 gr. 05 par kilogramme de poids, il obtient une paralysie du train postérieur survenant cinq à sept minutes après l'injection, mais pour obtenir la paralysie du train antérieur il doit pousser la dose à 0 gr. 075 par kilogramme de poids. Il note que la sensibilité est peu touchée et que les réflexes sont conservés, bien que l'animal soit en état d'hypnose.

Au point de vue analgésique, le gardénal a donc une action à peu près nulle.

Comme hypnotique, le gardénal a une action bien supérieure au diallylmalonylurée et au diéthylmalonylurée, mais présente un désavantage sur ces derniers produits, c'est qu'il est plus toxique, toxicité que M. Redonnet attribue au radical phényl.

Dans des expériences faites par M. Redonnet, de Zurich, sur le chien, à qui il donne successivement et après un repos de six jours, pour permettre l'élimination totale du médicament, le diallylmalonylurée, le véronal et le gardénal, il obtint un état hypnotique, dont les doses peuvent être représentées par l'équation :

1 dial = 1½ gardénal = 3½ véronal.

Mais tandis que l'animal, traité par le dial et le véronal, se relève vite après un sommeil de vingt-quatre heures et ne paraît pas fatigué, avec le gardénal, au contraire, l'animal ne revient à son état normal qu'au bout du quatrième jour. Le gardénal a donc une action plus toxique que celle des autres uréides, diallylmalonylurée et véronal.

Avec une dose de 0 gr. 20 de gardénal, Rosenfeld signale chez certains individus des vertiges, des lourdeurs de tête, au réveil, Pécheux un effet hypnotique rapide, Bergès un sommeil apparaissant une heure et demie après l'ingestion, sommeil calme et pendant lequel les malades n'ont pas de cauchemars.

L'effet du gardénal est donc variable, suivant les individus.

Dans cinquante ans, cent ans au plus tard, disait Gélineau, la première moitié de la population, restée saine, sera obligée de renfermer dans des asiles spéciaux, construits à grands frais, la seconde moitié rendue folle ou épileptique. »

Quand on songe, disait Rialland, dans sa thèse inaugurale, au caractère tourmenté de ces malades, à leurs impulsions déréglées, avec toutes leurs conséquences, qui en font des êtres insociables et dangereux, à leur irresponsabilité, à leur intelligence lamentable et aux crises incessantes qui les tourmentent, on conçoit toute l'importance d'un traitement capable, sinon de guérir, au moins d'atténuer, de faire taire tous ces pénibles symptômes.

Sans vouloir prétendre aux propriétés curatives du gardénal, nous pouvons toutefois affirmer son action presque immédiate sur le nombre et l'intensité des crises. Et ces crises incessantes ne sont-elles pas les réactions les plus brutales, celles qui entraînent la déchéance de l'organisme, celles qu'il convient avant tout de supprimer ?

Et à ce point de vue, la phényléthylmalonylurée paraît le médicament le plus efficace, le médicament de choix dans le traitement du mal comitial.

Claude Vincent ne cite-t-il pas une observation où bromure, sédobrol, scopolamine et chloral étaient restés sans effet et où il vit les crises disparaître à la suite de prise journalière de 0 gr. 40 de gardénal ?

Claude, lui-même, n'a-t-il pas observé les bons effets de la phényléthylmalonylurée dans des cas où le bromure et la craniectomie avaient été inutiles ?

Ne montrons-nous pas, nous-mêmes, dans nos observations les résultats encourageants obtenus à l'asile d'aliénés de Rennes par le Gardénal et la supériorité de ce traitement sur la médication bromurée ?

Comme antiépileptique, comme antispasmodique, le gardénal paraît le meilleur des remèdes de la thérapeutique actuelle.

Effets secondaires de la médication gardénalique. — Depuis 1920, date à laquelle nous traitâmes les épileptiques par le gardénal à l'asile d'aliénés de Rennes, nous n'observâmes jamais, au cours de la médication, d'éruptions médicamenteuses.

Claude Vincent cependant signale un érythème scarlatiniforme, Eder un exanthème pétéchïal, et Arandjelovitch rapporte, dans sa thèse, l'observation d'une malade qui présenta au début de la médication gardénalique une éruption rubéolique avec fièvre et qui disparut par suppression de la médication, mais reparut dès la reprise du traitement.

Mode d'administration du gardénal et doses. — Le gardénal peut être prescrit soit par la voie buccale, soit en injection hypodermique, mais cette dernière voie est peu utilisée dans la thérapeutique actuelle. La dose quotidienne varie suivant le sexe et l'âge. Chez l'homme, elle peut être portée de 0 gr. 10 à 0 gr. 40; chez la femme, de 0,10 à 0,30; chez l'enfant au-dessus de six mois de 0,02 à 0,03, dose que l'on peut graduellement augmenter avec l'âge et qui peut être portée à 0 gr. 20 à dix ans.

Dans certains cas, on observe au début du traitement gardénalique un besoin impérieux de sommeil, auquel peut succéder une phase de torpeur. D'autres fois, au contraire, une excitation euphorique est la phase initiale. Ces états, variables suivant les individus, sont peu fréquents si on prend le soin d'administrer le gardénal à doses faibles et fractionnées.

La suppression brusque du gardénal chez les comitiaux entraîne toujours une recrudescence des crises. Fuschs signale le cas d'un malade ayant cinq crises par mois. Il lui supprime brusquement le gardénal, le malade eut dix-huit accès le mois suivant.

Contre-indication du gardénal. — Les affections graves du rein, du cœur et du système vasculaire, paraissent proscrire l'emploi du gardénal. Geissler, toutefois, donnant 0,40 de gardénal dans deux cas de néphrite et un cas de diabète n'eut aucun accident.

En pareil cas, il est sage cependant de prescrire le gardénal à doses faibles et de les augmenter progressivement tout en les fractionnant, jusqu'à effet désiré.

Avantages du gardénal. — A l'inverse de la médication bromurée, le gardénal ne nécessite aucun régime spécial dans le traitement de l'épilepsie. Des observations faites sur des comitiaux, soumis à la bromination et au régime ordinaire de l'asile, puis au gardénal, sans modification du régime, et que nous rapportons plus loin, nous permettent d'établir dans notre comparaison les avantages de cette dernière médication.

Comparaison de la médication par le bromure de potassium et le gardénal.

I.— A l'inverse du gardénal qui, comme l'a montré Bergès dans sa thèse, paraît avoir une action heureuse et quelque-

fois curative dans les différentes formes de l'épilepsie, le bromure de potassium ne semble convenir qu'à quelques-unes d'entre elles, bien décrites par Voisin dans une communication publiée en 1866.

« En premier lieu, dit-il, le bromure de potassium me paraît inutile dans l'épilepsie, liée à des lésions cérébrales congénitales ou accidentelles.

« L'utilité de ce médicament est, au contraire, indubitable dans les cas les plus ordinaires où l'épilepsie est idiopathique et une pure névrose et de date récente.

« Le bromure de potassium paraît avoir une action heureuse :

« 1° Dans l'épilepsie, dont la cause prédisposante est une grande impressionnabilité, une exaltation de la sensibilité et ce qu'on appelle un tempérament nerveux, conditions dans lesquelles le plus léger motif suffit quelquefois pour faire éclater l'épilepsie;

« 2° Dans l'épilepsie produite par des émotions vives, des impressions pénibles, la peur, l'onanisme et les excès vénériens, chez des individus non prédisposés à la maladie;

« 3° Dans l'épilepsie héréditaire, de nature purement névrosique, soit qu'elle se lie chez les ascendants à l'épilepsie ou à d'autres névroses, surtout convulsives, telles que l'hystérie, la chorée. (Voisin, *Bulletin de Thérapeutique*, 1866.) »

II. — Pour Bondurant, les bromures retardent l'apparition des crises, mais dans la plupart des cas ils font plus de mal que de bien.

Peterson dit « que le bromure est utile dans beaucoup de cas, mais il ajoute que, souvent aussi, il ne donne aucun succès, occasionne quelquefois des accidents et il conclut que le remède est peut-être pire que le mal. »

Bien que combattue, la médication bromurée eut ses partisans et connut des jours de succès, avant la découverte de la phényléthylmalonylurée, elle resta la médica-

tion de choix, la plus employée dans le traitement de l'épilepsie, mais dut bientôt lui céder le pas.

Dans une communication à la *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux* (juillet 1921) relative à des épileptiques, soumis d'abord à la médication bromurée sans régime spécial, puis au gardénal, le Professeur agrégé Perrens et le Docteur Desport montrent à la suite de cette dernière médication une diminution des crises atteignant chez deux malades la proportion de 91 % et ils ajoutent que « l'intensité des crises moins nombreuses ne fut pas augmentée et que dans leur intervalle on n'observa ni plus de torpeur, ni plus de colères, ni plus d'impulsions que par le passé. »

Des observations faites par nous à l'asile d'aliénés de Rennes, sur un épileptique, qui, malgré un traitement bromuré, présenta, dans les trois mois qui suivirent son admission, 147 crises, nous permettent de montrer également les effets heureux du gardénal chez cet individu. Traité par le gardénal en 1920, nous notons seulement, en 1920, 15 crises pendant la même période de temps, crises que nous vîmes tomber à 5 pendant l'année 1922. (Observation I).

De même cet autre épileptique qui, malgré un traitement bromuré, a 25 crises en trois mois en 1919, n'a plus, pendant le même temps, que 17 crises après le traitement gardénalique en 1920, nombre que nous voyons descendre à 0 en 1922. (Observation II).

III. — Alors que le traitement gardénalique ne demande aucun régime spécial, la médication bromurée, au contraire, réclame, si l'on en veut obtenir le maximum d'effet, un régime hypochloruré. Toulouse, dans une communication qu'il fit en 1900 à l'Académie des Sciences, montra combien l'hypochloruration favorisait l'action des bromures. Il soumet des malades au régime ordinaire seul, puis à l'hypochloruration seule; il n'obtient aucun résultat. Il soumet ensuite ces mêmes malades à un régime ordinaire

et à la bromuration, les résultats sont peu sensibles. Instituant l'hypochloruration et la bromuration, il obtient une action immédiate. Et Toulouse expliquait cette action par l'augmentation « de l'appétition des cellules pour les sels alcalins thérapeutiques par l'absence des sels alcalins alimentaires. » L'action du bromure de potassium ne paraît donc vraiment efficace dans le traitement de l'épilepsie, que si l'on soumet le malade à un régime hypochloruré.

IV. — Pour être efficace, disent MM. les Professeurs Arnozan et Carles, dans leur *Précis de Thérapeutique*, « la médication bromurée doit être poussée jusqu'à saturation, jusqu'à l'apparition des phénomènes d'intoxication. »

Mais l'usage prolongé et excessif du bromure de potassium détermine des troubles psychiques tels, que M. le Professeur Pierre Marie, MM. Crouzon et Boutier pouvaient dire : « L'inconvénient capital, celui qui fait que tant de parents renoncent à continuer l'usage des bromures chez leurs enfants, c'est la dépression intellectuelle et morale qui est, dans de nombreux cas, la rançon de l'efficacité anticonvulsive de cette médication : le bromure, dit-on, fort sottement d'ailleurs, dans le public, rend fou. »

Et quoiqu'en dise Féré, que « l'épileptique perd moins au point de vue intellectuel par le fait du bromure de potassium, qu'il ne gagne par la disparition des paroxysmes, il est une médication, la phényléthylmalonylurée, dont les effets sur les centres psychiques de l'épileptique sont des plus heureux.

Avec le gardénal, pour lequel l'asepsie de la peau et l'antisepsie des muqueuses, si utiles au cours de la médication bromurée, pour prévenir les accidents d'intoxication et les éruptions médicamenteuses, ne sont nullement nécessaires, on constate, outre une diminution notable du nombre des crises, une amélioration incontestable de l'état psychique et physique de l'épileptique.

Bergès, dans sa thèse, rapporte l'observation d'un enfant

de onze ans, présentant une grande déchéance psychique et physique, et qui, traité par le bromure de potassium sans résultat, fut mis au gardénal. Deux jours après la médication, l'enfant présenta une amélioration telle que la mère, toute heureuse, s'écria : « Mon enfant n'est plus le même, son intelligence s'est développée tout à coup. »

Ce réveil des facultés intellectuelles est en général moins rapide. Il apparait parfois quinze jours, un mois, après le début du traitement, et d'autres fois trois mois après, et son apparition est d'autant plus éloignée que la déchéance du sujet est plus accentuée.

Les troubles de la mémoire, si fréquents chez les comitiaux, sont habituellement heureusement influencés par le traitement gardénalique. Bergès cite dans sa thèse, l'observation d'un malade épileptique dont la mémoire était fortement affaiblie, et qui, après un traitement gardénalique, se souvint de choses qu'il semblait avoir oubliées depuis plusieurs années.

Le caractère irritable, violent, impulsif des comitiaux s'améliore également par l'usage du gardénal. Citons comme exemple cette malade, Renée V... (service de M. le Professeur agrégé Perrens, asile Château Picon), qui, malgré l'emploi du bromure de potassium, était d'une agitation et d'une irritabilité telle qu'elle entrait, pour la moindre contrariété, dans de grandes colères, allant même jusqu'à battre ses camarades et qui, après un traitement par le gardénal, devint calme, douce, aimable, travailleuse, s'occupant au ménage et à la couture. (Observation VIII).

Il en est de même de l'état général du comitial qui, ne souffrant plus de ces troubles gastriques et intestinaux, si fréquents au cours de la médication par le bromure de potassium, retrouve l'appétit, va même jusqu'à se plaindre parfois de l'insuffisance de l'alimentation, augmente de poids, devient plus fort et plus vigoureux.

Bien que Eder signale, au cours de la médication gardénalique, un exanthème pétéchial chez un myocardique,

Claude Vincent un érythème scarlatiniforme, nous pouvons dire que ces lésions cutanées sont rares, puisque nous n'en avons jamais observé chez nos malades, et qu'elles ne revêtent jamais le caractère alarmant de celles de la médication bromurée.

Si chez certains comitiaux traités antérieurement à 1920 par le bromure de potassium, et postérieurement à cette date par le gardénal, nous n'avons pu constater une diminution notable du nombre des crises (Observation III), par contre, chez certains autres, nous pouvons mettre en relief la supériorité incontestable du gardénal sur le bromure de potassium.

Signalons l'Observation IV, Lev... Yvonne, qui présenta de 1916 à 1919, malgré un traitement bromuré une moyenne de 54 crises pour une période de trois mois et dont les crises tombèrent, à la suite d'un traitement gardénalique à 0 en 1921 et en 1922, et à 2 en huit mois en 1923.

De même, Bus... Marie-Louise (Observation VI) qui, bien que soumise à la bromuration, présenta, de 1913 à 1919, une moyenne de 26 crises pour une période de trois mois, n'eut à la suite de la médication gardénalique que 10 crises en 1921, crises que nous vîmes tomber à 0 en 1922 et 1923.

Ces résultats, obtenus par le gardénal, sans modification du régime, doivent nous faire oublier le bromure de potassium qui, pourtant avant la découverte de la phényléthylmalonylurée, connut des jours de succès.

OBSERVATIONS

Observation I

Service des Docteurs Quercy et Sizaret, à l'Asile d'aliénés de Rennes (Ille-et-Vilaine)

Leg... Pierre, né le 24 mai 1905, célibataire.

Entré à l'asile d'aliénés de Rennes, le 14 décembre 1917, pour : « Epilepsie convulsive avec idiotie : crises fréquentes. »

A son arrivée, il fut traité par le bromure de potassium et en 1920 par le gardénal.

Médication bromurée :

1918	En 3 mois	147	crises.
1919	En 3 mois	65	»

Médication gardénalique :

1920	En 3 mois	15	crises.
1921	En 11 mois	10	»
1922	Dans l'année	5	»

L'état mental s'est un peu amélioré. L'état général est excellent.

Observation II

Service des Docteurs Quercy et Sizaret, à l'Asile d'aliénés de Rennes (Ille-et-Vilaine)

Dau... Victor, né le 11 juillet 1883. Célibataire.

Admis à l'Asile de Rennes, le 3 septembre 1919, pour : « Epi-

lepsie convulsive avec insouciance, mauvais état général. Ecchymoses nombreuses au cours de ses chutes. »

A son arrivée, traité par le bromure de potassium et en 1920 par le gardénal.

Médication bromurée :

1919	En 3 mois	25 crises.

Médication gardénalique :

1920	En 3 mois	17 crises.
1921	En 11 mois	10 »
1922	En 12 mois	Aucune crise.
1923	En 8 mois	Aucune crise.

1922. Grande amélioration de l'état général.

Observation III

Service des Docteurs Quercy et Sizaret, à l'Asile d'aliénés de Rennes (Ille-et-Vilaine)

Ber... Alexandre, né le 3 mars 1900. Célibataire.

Entré à l'Asile d'Aliénés de Rennes, le 14 septembre 1918, pour: «Epilepsie convulsive avec périodes de désordre mental.»

A son arrivée, il fut traité par le bromure de potassium et en 1920 par le gardénal.

Médication bromurée :

1918	En 3 mois	28 crises.
1919	En 3 mois	37 »

Médication gardénalique :

1920	En 3 mois	28 crises.
1921	En 11 mois	52 »
1922	En 12 mois	47 »
1923	En 7 mois	22 »

Le malade meurt de tuberculose pulmonaire, le 4 août, sans avoir présenté une seule crise depuis le 19 juin.

Observation IV

Service des Docteurs Quercy et Sizaret, à l'Asile d'aliénés de Rennes (Ille-et-Vilaine)

Ler... Yvonne, née le 30 avril 1902.

Entrée à l'Asile d'Aliénés de Rennes, le 5 juin 1916, pour : « Arriération mentale avec épilepsie convulsive. » Difficile à surveiller. (Se sauve la nuit et est tombée un jour dans une pièce d'eau.) Gâtisme. Onichophagie.

Soumise à son entrée à la médication bromurée. Mise au gardénal en 1920.

Médication bromurée :

1916	En 3 mois	62 crises.
1917	En 3 mois	48 »
1918	En 3 mois	51 »
1919	En 3 mois	56 »

Médication gardénalique :

1920	En 3 mois	40 crises.
1921	Pendant l'année	Aucune crise.
1922	Pendant l'année	Aucune crise.
1923	En 8 mois	2 crises.

Observation V

Service des Docteurs Quercy et Sizaret, à l'Asile d'aliénés de Rennes (Ille-et-Vilaine)

Bes... Joséphine, née le 22 février 1880.

Entrée à l'Asile d'Aliénés de Rennes, le 24 juillet 1913, pour : « Epilepsie avec agitation maniaque. Crises principalement nocturnes. »

Traitée à son entrée par le bromure de potassium, puis en 1920 par le gardénal.

Médication bromurée :

1913	En 3 mois	73	crises.
1914	En 3 mois	42	»
1915	En 3 mois	56	»
1916	En 3 mois	58	»
1917	En 3 mois	64	»
1918	En 3 mois	40	»
1919	En 3 mois	44	»

Médication gardénalique :

1920	En 3 mois	12	crises.
1921	En 12 mois	22	»
1922	En 12 mois	13	»
1923	En 8 mois	Aucune crise.	

Observation VI

Service des Docteurs Quercy et Sizaret, à l'Asile d'aliénés de Rennes (Ille-et-Vilaine)

Bus... Marie-Louise, née le 20 avril 1887.

Entrée à l'Asile d'Aliénés de Rennes, le 20 mai 1920, pour : « Epilepsie convulsive avec débilité mentale. Prédominance des instincts. »

Traitée à son entrée par le bromure de potassium et en 1920 par le gardénal.

Médication bromurée :

1913	En 3 mois	54	crises.
1914	En 3 mois	32	»
1915	En 3 mois	25	»
1916	En 3 mois	20	»
1917	En 3 mois	28	»
1918	En 3 mois	18	»
1919	En 3 mois	25	»

Médication gardénalique :

1920	En 3 mois	....	6 crises.
1921	En 12 mois	....	10 »
1922	En 12 mois	....	Aucune crise.
1923	En 8 mois	....	Aucune crise.

Observation VII

Service de M. le Professeur agrégé Perrens, asile de Château Picon (Gironde)

C... Eugénie, cinquante ans. Couturière.

Entre à l'asile de Château Picon, le 5 août 1920, pour : « Mal comitial caractérisé par des crises convulsives avec perte complète de connaissance, laissant après elle une obnubilation intellectuelle persistante.

Ces crises procèdent par séries, séparées par des intervalles où il ne se produit aucun accident. La malade a eu 15 crises en six jours.

Traitée par le K Br jusqu'au 10 avril 1921. La malade a une moyenne de 14 crises par mois.

Traitée ensuite par le gardénal. La malade a 7 crises en 1922 et 16 crises en 1923.

1923 : La malade s'occupe au ménage et à la couture, a une mine excellente, est calme.

Langue rose et humide, pas de constipation.

Observation VIII

Service de M. le Professeur agrégé Perrens, asile de Château Picon (Gironde)

V... Renée, célibataire, vingt-trois ans.

Entrée le 3 mars 1915. Sortie le 5 décembre 1923.

1915 : Crises fréquentes. Très agitée. Dans les crises fortes, la malade pousse plusieurs cris effrayants, se roule et gesticule des bras et des jambes, d'une manière désordonnée. Reprend assez vite ses sens, mais ensuite est très irritable. Entre pour

la moindre chose dans de grandes colères. Bat ses camarades et dit : « Quand on me cherche, on me trouve. »

Traitée par K Br jusqu'au 10 mai 1921.

En cent trente jours a 38 crises.

Traitée ensuite par le gardénal.

En soixante-et-onze jours a 20 crises.

De juillet à décembre 1923 : aucune crise.

1923 : Etat physique excellent. Mieux à tous les points de vue. Travaille, s'occupe au ménage et à la couture. Sommeil excellent. Calme et douce. Quitte l'asile en décembre 1923.

CONCLUSIONS

Il résulte donc de notre étude que :

1° Le gardénal est doué d'un pouvoir antispasmodique supérieur au bromure de potassium dans le traitement de l'épilepsie ;

2° Le gardénal peut être employé dans toutes les formes de l'épilepsie ;

3° Son emploi ne nécessite aucun régime spécial ;

4° L'état mental et général de l'épileptique subit une amélioration bien marquée ;

5° Les éruptions cutanées sont peu fréquentes et bénignes au cours de la médication.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
Henri VERGER.

Vu :
Le Doyen,
C. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 29 janvier 1923
Le Recteur de l'Académie,
F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

BERGÈS (Gaston). — La Phényléthylmalonylurée dans le traitement de l'épilepsie. Thèse de Paris, 1921.

PÉCHEUX (Alfred). — Contribution à l'étude de la Phényléthylmalonylurée. Thèse de Lille, 1913.

POUCHET. — Action des bromures, *Bulletin de thérapeutique générale*, Paris, 1918, C. IX, X, 81-86.

BAFFEGEAU. — De l'emploi du luminal dans l'épilepsie (Extrait des *Annales médico-psychologiques*, mars-avril 1920).

PERRENS et DESPORT. — Le gardénal dans le traitement de l'èpilepsie. *Gazette des sciences médicales de Bordeaux*, juillet 1921.

HAUPTMANN. — Lüminal bei epilepsie. *Münch Medizin Wochenschr* 1912, n° 35.

MAILLARD. — Traitement de la maladie épileptique. *Bulletin médical*, n° 39, 20 septembre 1921, p. 769.

PIERRET et COMBEMALE. — Sur une nouvelle médication hypriotique et sédative. Le luminal ou phényléthylmalonylurée. *Echo médical du Nord*, 23 mars 1913.

REDONNET (Thomas-Alvay). — Recherches comparatives sur l'action pharmaco-dynamique des dérivés de l'acide barbiturique, Zurich, 1920.

HUCHARD. — Traitement de l'épilepsie. *Revue générale de Médecine*, 1890.

MAILLARD (Gaston). — Un traitement effieace de l'épilepsie. La phényléthymalonylurée ou luminal. *L'encéphale*, n° 7, juillet 1920.

CLAVERIE (Pierre-Jean). — Des résultats du régime achloruré associé aux faibles doses de bromure dans l'épilepsie. Thèse de Bordeaux, 1920.

Bordeaux. — Imp. A. Saugnac & E. Drouillard, place de la Victoire, 3.